

Lymphstase und Fettgewebshypertrophie

Pathophysiologische Zusammenhänge und therapeutische Optionen

Lymphatic stasis and adipose tissue hypertrophy

Pathophysiological relationships and therapeutical options

Autor

Gabriele Faerber

Institut

Zentrum für Gefäßmedizin, Hamburg

Schlüsselwörter

Lymphödem, Fettgewebshypertrophie, Inflammation, Fibrose, Liposuktion

Key words

lymphoedema, adipose tissue hypertrophy, inflammation, fibrosis, liposuction

online publiziert 04.03.2021

Bibliografie

Phlebologie 2021; 50: 135–140

DOI 10.1055/a-1389-0540

ISSN 0939-978X

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. med. Gabriele Faerber
Zentrum für Gefäßmedizin, Paul-Dessau-Str. 3e,
22761 Hamburg, Deutschland
gabrielefaerber@gmx.de

ZUSAMMENFASSUNG

Angeborene oder erworbene, iatrogene, traumatische oder postinfektiöse Störungen des Lymphabflusses führen aufgrund der Lymphstase im Laufe der Zeit zu Gewebeeränderungen wie Fibrosierung und vermehrter lokaler Fettgewebebildung. Häufig kommt es hierdurch zu einer extremen Volumenzunahme der betroffenen Extremität, die nicht durch das Lymphödem allein, sondern vor allem durch die massive Fettgewebshypertrophie bedingt ist. Lymphgefäße und Lymphknoten sind immer in Fettgewebe eingebettet. Dieses perilymphatische Fettgewebe ist essenziell für die lymphatische wie auch immunologische Funktion des Lymphsystems, da das Lymphsystem Fettsäuren als primäre Energiequelle

nützt. Kommt es nach Lymphadenektomie und/oder Unterbrechung von Lymphgefäßen zur Lymphstase in der betroffenen Extremität, signalisiert diese einen gesteigerten Energiebedarf für die notwendige Immunantwort und die chronische Inflammation verursacht eine Überstimulation der Fettgewebsproliferation, um ausreichend Energie zur Verfügung stellen zu können. In der Folge kommt es zu weiteren pathophysiologischen Veränderungen, die die Drainagefunktion und damit die Lymphstase weiter verschlechtern. Es hat sich ein Circulus vitiosus aus Lymphstase, Fettgewebsproliferation und Fibrosierung entwickelt.

Da die komplexe Entstauungstherapie diesen Zustand allein nicht wesentlich verbessern kann, kommen therapeutisch zusätzliche gewebereduzierende operative Verfahren, in erster Linie die Liposuktion, ggf. in Kombination mit mikrochirurgischen Operationstechniken, zum Einsatz.

ABSTRACT

Congenital or acquired disruptions of the lymphatic circulation due to trauma, surgery or infection, cause lymphatic stasis which leads in time to tissue changes like fibrosis and enhanced local adipogenesis. Thus, the extreme increase in volume of the affected extremity is not caused by lymphoedema alone, but by the massive lipohypertrophy induced by it. Lymphatic vasculature and lymph nodes are always embedded in adipose tissue. The perilymphatic adipose tissue is essential for the lymphatic drainage as well as for the immune function of the lymphatic vasculature, because it uses fatty acids as its primary source of energy. Lymphatic stasis after lymphadenectomy or disruption of the lymphatics signals an enhanced energy demand for the necessary immune response. The resulting chronic inflammation causes overstimulation of adipocyte proliferation to provide enough energy. Consecutively more pathophysiological changes occur which in turn further impair lymph drainage and so lymphatic stasis. A vicious circle of lymph stasis, proliferation of adipose tissue and fibrosis results.

Einleitung

Zu den zahlreichen Aufgaben des Lymphsystems gehört neben der eigentlichen lymphatischen Drainage- und Transportfunktion, der Regulation der Immunantwort und der Absorption von Fetten durch die abdominalen Lymphgefäße auch der Transport von inflammatorischen Zytokinen und extrazellulären Cholesterinfunktionen aus den peripheren Geweben [1]. Gendefekte, die zu einer Störung der Lymphgefäßfunktion führen, können zu Stoffwechseleränderungen, lokalen Fettgewebszunahmen und sogar zu generalisierter Adipositas im Erwachsenenalter führen [2, 3]. Einerseits hat das Lymphsystem also eine Schlüsselfunktion für zahlreiche Körperfunktionen, andererseits wird es von der Adipositas und deren Folgen, in erster Linie durch die chronische Inflammation, in seiner Funktionsfähigkeit massiv geschädigt [4].

Das Lymphgefäßsystem ist im gesamten Körper eng von Fettgewebe umgeben. Lymphknoten sind selbst bei sehr schlanken Menschen immer in dicke Fettpolster eingebettet [5]. Das perilymphatische Fettgewebe ist als Energiequelle für die immunologische und lymphatische Funktion des Lymphsystems essenziell, denn im Falle einer Immunreaktion kann das Lymphsystem so zum einen die Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe veranlassen, zum anderen über die Stimulierung der Fettgewebsproliferation die weitere Verfügbarkeit von Energie sicherstellen [3, 6]. Im Falle einer Schädigung des Lymphsystems mit resultierender Lymphstase kann es jedoch zu einer lokalen Überstimulation der Adipogenese kommen [7]. Während also einerseits die chronische Inflammation des Fettgewebes bei Adipositas die Lymphfunktion schädigt [8–10], verursacht umgekehrt ein geschädigtes Lymphsystem aufgrund der resultierenden Lymphstase eine lokale Fettgewebsproliferation [11, 12].

Nach der operativen Therapie von Malignomen kann die durch Lymphadenektomie und Unterbrechung von Lymphgefäßen hervorgerufene Lymphstase in der betroffenen Extremität nicht nur zu fibrosierenden Gewebeeränderungen, sondern auch zu einer ausgeprägten Fettgewebsvermehrung führen, die durch die starke Volumen- und Gewichtszunahme Funktion, Gebrauchsfähigkeit und Lebensqualität stark einschränken und durch die komplexe physikalische Entstauungstherapie nicht mehr zufriedenstellend gebessert werden kann [7]. Während bei Mammakarzinomen die Zahl schwerer Lymphödeme der Arme inzwischen aufgrund der schonenderen Operationstechniken abnimmt, ist dies nach Malignom-Operationen im Becken nicht im gleichen Maß der Fall.

Pathogenetische Muster: Inflammation, Adipogenese, Fibrose

Fettgewebe, auch das perilymphatische, ist nicht nur ein Energiespeicher, sondern ein stoffwechsel- und hormonell aktives Organ mit endokriner und parakriner/autokriner Funktion: Adipozyten sezernieren beispielsweise das gefäßprotektive Adiponektin und das gefäßschädigende Leptin sowie MCP-1 (macrophage chemoattractant protein 1), Makrophagen und proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und TNF α (siehe dazu den Beitrag in diesem Heft).

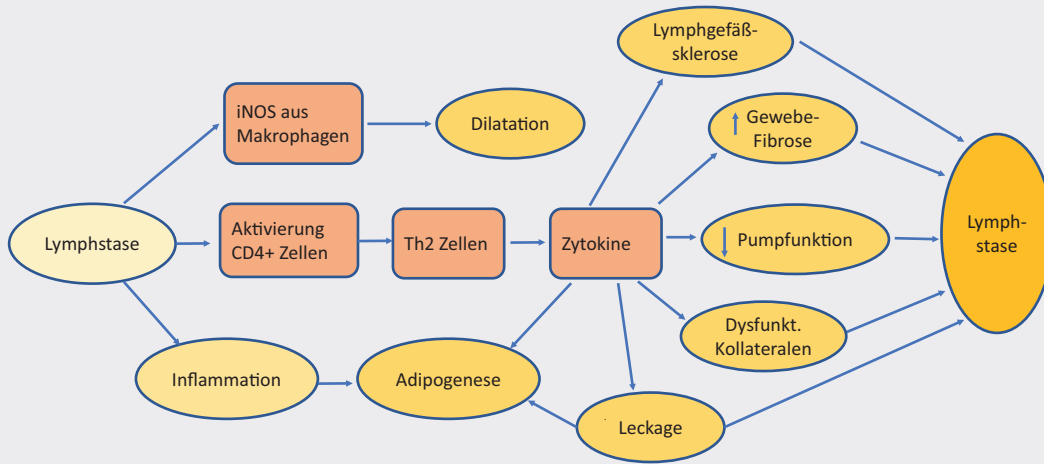
Cuzzone et al. konnten 2014 sowohl durch Mausmodelle als auch durch Gewebeproben und Serumanalysen von Lymph-

ödem-Patienten zeigen, dass IL-6 unter Lymphstasebedingungen sowohl im lymphödematösen Gewebe als auch im Serum erhöht ist. IL-6 wirkt proinflammatorisch, ist aber gleichzeitig ein wichtiger Regulator der lokalen Adipogenese, indem es diese überraschenderweise begrenzt [13]. Untersuchungen an Mausmodellen zeigten schon früher, dass die Unterbrechung der Lymphgefäße am Mäuseschwanz zu Inflammation, vermehrter Adipogenese und Fibrose distal der Verletzung sowie zu einer Zunahme der Expression von Genen der Adipozytendifferenzierung führt [14, 15], und bestätigten so die experimentellen Ergebnisse von Harvey et al., die 2005 bewiesen, dass aus der Zugabe von Lymphflüssigkeit zu Präadipozytenkulturen Zelldifferenzierung, Expression von Genen reifer Adipozyten sowie intrazelluläre Lipidakkumulation resultieren [16]. Da die Mausmodellmodelle die Entstehung von Lymphödemem nach axillärer Lymphknotenentnahme nur ungenügend abbilden, führten Blum et al. ebenfalls an Mäusen Operationen durch, die zum einen die Sentinel-Lymphknotenbiopsie imitierten, zum anderen die axilläre Lymphknotendissektion [17]. Sie entfernten entweder einen poplitealen Lymphknoten allein oder zusammen mit dem poplitealen Fettkörper. Anschließend untersuchten sie 4 Wochen lang mit Nahinfrarotbildgebung die Lymphfunktion. Durch die Lymphknotenbiopsie kam es in der Mehrheit der untersuchten Tiere nicht zu einer Verschlechterung des Lymphflusses, nach der Dissektion beobachteten sie hingegen Rupturen von Lymphkollektoren, Reflux (dermal backflow) und die Ausbildung von Kollateralen.

Diese Veränderungen entsprechen denen nach einer iatrogenen Schädigung des Lymphsystems, besonders nach Lymphknotenexstirpation. Durch die Unterbrechung des Lymphflusses kommt es zur Lymphstase, durch Freisetzung von induzierbarer Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) aus Makrophagen zur Dilatation der Lymphgefäße. Durch die Aktivierung von CD4⁺-Zellen und eine TH2-dominierte Entzündungsreaktion sowie verschiedene proinflammatorische Zytokine verschlechtert sich die Lymphfunktion weiter, da sie zu einer vermehrten Durchlässigkeit der initialen Lymphgefäße, der Präkollektoren und Kollektoren sowie zu einer Reduktion von Kontraktionsintensität und Kontraktionsfrequenz der Lymphangiome führen. Es resultiert also eine weitere Verschlechterung der Pumpfunktion [18, 19]. Die Inflammation ist verantwortlich für die weitere Lymphödem-assoziierte, lokale Fettgewebshypertrophie, die zunehmende Fibrose des umliegenden Gewebes, die Entstehung dysfunktionaler Kollateralen sowie die Sklerose der Lymphgefäße [11, 20]. Es hat sich ein Circulus vitiosus entwickelt (► **Abb. 1**).

Therapeutische Optionen

Die komplexe physikalische Entstauungstherapie mit manueller Lymphdrainage, Kompressionstherapie, Bewegungs- und Atemübungen und Hautpflege ist die primäre Therapie bei allen Formen des Lymphödems. Sie dient nicht nur der Entödematisierung, sondern wirkt auch antiinflammatorisch, kann also auf mehrfache Weise dazu beitragen, Gewebeeränderungen zu verhindern. Spannende potenzielle neue Ansätze für systemische Therapien des Lymphödems werden in dem Beitrag von A. Miller in diesem Heft diskutiert. Ist es jedoch, zum Beispiel aufgrund der



► **Abb. 1** Circulus vitiosus aus Lymphstase, Fettgewebshypertrophie und Fibrosierung.

Schwere der Schädigung oder von mangelhafter, inkonsequenter Therapie und langem Krankheitsverlauf, zu einer so ausgeprägten Fettgewebshypertrophie gekommen, dass Gewicht und Volumen der Extremität die Funktionsfähigkeit, v. a. aber die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen, kommen operative, gewebereduzierende Verfahren, alleine oder in Kombination mit rekonstruktiven mikrochirurgischen Techniken, in Betracht, die in dem Beitrag von Tinhofer, Steinbacher und Tzou in diesem Heft ausführlich dargestellt werden.

Ziel der ablativen oder reduzierenden Verfahren ist es, Gewicht und Volumen zu reduzieren, die Funktionsfähigkeit wiederherzustellen und die Lebensqualität zu verbessern sowie Komplikationen und ein weiteres Fortschreiten der Krankheit zu verhindern.

Resezierende Verfahren

Die Geschichte der resezierenden Verfahren beginnt mit der sogenannten Charles´ Procedure, von Henry Charles, Professor für Anatomie und Chirurgie in Kalkutta, 1912 erstmals beschrieben. Sie bestand in einer radikalen Resektion der gesamten Haut, des subkutanen Gewebes und der tiefen Faszie unter Ausparung des Fußes mit anschließender Deckung des Muskels mit Hauttransplantaten aus der entfernten Haut [21]. Im Laufe der Jahrzehnte wurden die resezierenden Verfahren immer wieder mit der Absicht modifiziert, die schwerwiegenden Komplikationen zu reduzieren, werden heute aber nur noch selten als Ultima Ratio in verzweifelten Fällen durchgeführt.

Häufiger kommen Resektionen bei gigantischen abdominalen oder genitalen Lymphödemem zum Einsatz. Gerade bei der Resektion von lymphödematösen Fettschürzen kommt es dabei aber auf eine ganzheitliche Therapie an, die auf Gewichtsreduktion, Ernährungs- und Lebensstilveränderungen abzielt, wenn die Therapie nicht frustan bleiben soll (► **Abb. 2**).



► **Abb. 2** Sekundäres, Adipositas-assoziiertes Bauchlymphödem mit rez. Erysipelen. Gewicht 260 kg, BMI 81 kg/m². Z. n. frustraner Fettschürzenresektion mit Entfernung von 30 kg Gewebe.

Liposuktion als reduzierendes Verfahren

Nachdem auch die frühen Techniken der Fettabsaugung wegen hoher Blutverluste häufig Transfusionen nötig machten, entwickelte sich mit der Einführung der Tumescenz-Lokalanästhesie durch Jeffrey Klein 1987 die Liposuktion zu einem modernen und lymphgefäßschonenden Verfahren der Fettentfernung. Kombiniert wird sie, falls notwendig, mit einer Dermolipektomie in der Avelar-Technik, bei der zunächst das subkutane Fett in Tumescenz abgesaugt und danach die überschüssige Haut entfernt wird, wodurch Wundheilungsstörungen und Bluttransfusionen weitgehend vermieden werden können [22].

Die erste Liposuktion bei Armlymphödem führte Håkan Brorson 1987 durch [7]. Die durchschnittliche Ödemreduktion gab er

mit 106 % an, in schweren Fällen mit starker Fibrose als nicht vollständig, aber zufriedenstellend. Er verwendete allerdings die „dry technique“, sodass bei 8 von 28 Patientinnen mit einem abgesaugten Volumen von über 2000 ml ebenfalls die Gabe von Erythrozytenkonzentraten erforderlich wurde. Später modifizierte er deshalb die Technik, indem er die Liposuktion des Arms und der Hand distal eines Tourniquets in Blutleere durchführte, proximal des Tourniquets mit Tumescenz [7]. In weiteren Publikationen konnte er nachweisen, dass die Liposuktion eine bereits eingeschränkte Lymphtransportkapazität nicht weiter reduziert [23], dass der Blutfluss nach der Operation gesteigert ist, eine mögliche Erklärung dafür, dass weniger Erysipele auftreten [24], und dass Funktionsfähigkeit und Lebensqualität sich im Vergleich zur konservativen Therapie erheblich verbessern [25]. In einer randomisierten Studie zeigte sich die Kombination von Liposuktion und Kompression der alleinigen Kompressionstherapie mit 100 % vs. 47 % Ödemreduktion hoch überlegen [26].

Eine 2018 veröffentlichte prospektive Langzeitstudie an 105 Patientinnen mit einer mittleren Dauer des Lymphödems von $10 \pm 7,4$ Jahren vor der Liposuktion ergab eine mittlere Volumenreduktion nach 5 Jahren von 117 ± 26 % im Vergleich zum gesunden Arm, weshalb die Autoren postulieren, dass die Liposuktion in Kombination mit der kontrollierten Kompressionstherapie die bisher einzige Methode zur vollständigen Normalisierung des Armvolumens bei sekundären Armlymphödem ist, da die Entfernung des hypertrophen Fettgewebes die Voraussetzung dafür ist [27].

Wie auch einige andere Autoren hält Brorson eine Konsequente, lebenslang durchzuführende Kompressionstherapie (kontrollierte Kompressionstherapie, CCT) nach der Liposuktion auch bei sekundären Lymphödem für unabdingbar, da die Lymphbahnen geschädigt seien [7]; mangelnde Bereitschaft hierzu ist für ihn eine Kontraindikation für die Liposuktion. Manuelle Lymphdrainagen seien hingegen bei konsequenter Durchführung der CCT nicht notwendig.

Einen anderen pathophysiologischen und lymphologischen Ansatz und auch andere therapeutische Ziele, nämlich die Entstauungs- und Kompressionstherapie zumindest zu reduzieren, wenn möglich ganz überflüssig zu machen, verfolgt Cornely, der seit 2005 Liposuktionen beim Lymphödem ab dem Stadium 2 als subtotale, suprafaziale, subkutane Aspirations-Exhairese („Lymphologische Liposkulptur“) in Tumescenz-Lokalanästhesie mit Zusatz von Hyaluronidase (TLA+H) durchführt.

Zum einen liegt im Gegensatz zum primären Lymphödem die Ursache für das sekundäre Lymphödem und die konsekutive Gewebezunahme von Brustkrebspatientinnen nicht, wie von Brorson postuliert, in einer Zerstörung der Lymphgefäße des Arms, sondern in einer zentral davon gelegenen, durch Lymphadenektomie und/oder Bestrahlungstherapie verursachten Schädigung. Zusätzlich wird das Risiko durch andere Faktoren, z. B. bestimmte Chemotherapeutika, besonders aber durch eine vorbestehende Adipositas erhöht [29–31].

Zum anderen kommt für Cornely sowohl beim primären als auch beim sekundären Lymphödem für die Volumenzunahme und die Entwicklung vom weichen, dellbaren Lymphödem im Stadium 1 zum soliden, nicht mehr dellbaren im Stadium 3 („non pitting oedema“) zusätzlich zur gesteigerten Adipogenese bzw.

Lipohypertrophie ein weiterer pathophysiologischer Aspekt zumindest hypothetisch infrage, nämlich Veränderungen im Interstitium, in der extrazellulären Matrix (ECM). Brenner beschreibt, dass die extrazelluläre Matrix ein komplexes Gefüge aus Strukturproteinen, funktionellen Proteinen sowie Proteoglykanen bzw. deren Untereinheiten Hyaluronsäure und Glukosaminoglykanen ist [32]. Proteoglykane können aufgrund ihres Disaccharid-Anteils große Mengen an Wasser speichern – je nach Anteil der Glukosaminoglykane 800–1600 g/g, sodass ein Gel entsteht, das das interstitielle Wasser bindet. Die initialen Lymphgefäße üben einen wichtigen Einfluss auf den Wassergehalt des Interstitiums aus, da sie über den Hyaluron-Rezeptor LYVE-1 in ihrem Endothel Hyaluron aufnehmen und so die Zusammensetzung der ECM beeinflussen. Brenner postuliert, dass es über die Lymphstase zu einer Vermehrung der interstitiellen Flüssigkeit und so zu einer Vermehrung der Proteoglykane kommt, andererseits aber auch eine initiale Vermehrung der Proteoglykane, z. B. durch den gestörten LYVE-1-abhängigen Hyaluron-Stoffwechsel der aplastischen oder dysplastischen initialen Lymphgefäße beim primären Lymphödem, zu einer interstitiellen Flüssigkeitszunahme führen kann.

Hier setzt Cornely mit seiner Liposuktion in TLA+H (Off-Label-Use) an: Da die Proteoglykane nicht mehr abgebaut werden können, entwickelt sich ab dem Stadium 2 eine zunehmend solide Gewebezunahme [32]. Ziel der Liposuktion beim Lymphödem ist somit die Entfernung des gesamten zwischen Haut und Muskulatur liegenden Gewebes, das aus Adipozyten, Proteoglykanen (PG) und Bindegewebe besteht und deutlich rigider ist als das Fettgewebe beim Lipödem. Die Hyaluronidase in der Tumescenz-Flüssigkeit lysiert das zentrale Hyaluronsäurefilament der Proteoglykane, erleichtert so die Präparation und ermöglicht eine lymphgefäßschonende Liposuktion [28].

Postoperativ erfolgt ein spezielles „Lymphgefäßtrainingsprogramm“ („akzentuierte MLD“) zur Verbesserung der Transportleistung mit zunächst täglicher Lymphdrainage und kontinuierlicher Kompression mittels Kompressionsstrumpfes und zusätzlicher Bandagierung. Nach 2 Wochen wird die Lymphdrainage auf 3-mal wöchentlich reduziert, die Kompression auf 12 Stunden täglich ohne Bandagierung. Allmählich erfolgt über 6 Monate in Abhängigkeit vom klinischen Bild die weitere Reduktion sowohl der MLD als auch der Kompressionstherapie (► **Abb. 3a–f**).

Die Auswertung von 46 nach dieser Methode operierten Patientinnen mit sekundärem Lymphödem nach Mammakarzinom oder gynäkologischen Tumoren nach bis zu 15 Jahren ergab, dass 26 Patientinnen (56 %) keine Kompression und keine manuelle Lymphdrainage mehr brauchten, 18 (39 %) konnten ihre komplexe Entstauungstherapie signifikant reduzieren, 2 Patientinnen (4 %) hatten keinen Benefit [33].

Schlussfolgerungen

Zwischen Lymphgefäßen und Fettgewebe gibt es reziproke Beziehungen, die noch nicht bis ins letzte Detail erforscht sind. Offensichtlich ist jedoch, dass sie sich im Falle einer unbehandelten Schädigung gegenseitig negativ, d. h. im Sinne eines Teufelskreises



► **Abb. 3** **a** Sekundäres Lymphödem Arm, Hand, Finger rechts, 3 J. nach OP, Lymphadenektomie, Chemo und Radiatio. Rez. Erysipele. ML 2-mal wöchentlich. Präop. Volumen (Perometermessung) rechts 9407 ml, links 4175 ml. Quelle: Prof. Dr. M. E. Cornely. **b** Kontrolle nach 12 Monaten: Volumen rechts 4289 ml, links 4100 ml. Kontrolle nach 30 Monaten: rechts 3325 ml, links 3142 ml. Keine Kompression, keine ML. Quelle: Prof. Dr. M. E. Cornely. **c** Regio axillaris präoperativ. Quelle: Prof. Dr. M. E. Cornely. **d** Rechte Hand postoperativ. Quelle: Prof. Dr. M. E. Cornely. **e** Präparationsphase: TLA + H. Quelle: Prof. Dr. M. E. Cornely. **f** Erster Tag postoperativ. Quelle: Prof. Dr. M. E. Cornely.

ses aus Inflammation, Verschlechterung der Lymphgefäßfunktion und Zunahme von Fettgewebe und Fibrosierung, beeinflussen.

Therapeutisch sollte deshalb alles versucht werden, es gar nicht erst zu solchen schweren, die Funktionsfähigkeit und Lebensqualität massiv beeinträchtigenden Spätstadien kommen zu lassen, beginnend bei möglichst lymphgefäßschonenden Operationsmethoden bei Malignomen. Statistisch signifikante präventive Effekte einer unmittelbar postoperativ beginnenden, zeitlich befristeten Therapie mit manuellen Lymphdrainagen sind belegt [34]. Neben der konsequent durchzuführenden komplexen physikalischen Entstauungstherapie gehören die intensive Aufklärung der Patienten über den negativen Einfluss von Immobilität und Übergewicht auf ihre Erkrankung sowie Bewegungs- und Ernährungstherapie zu den notwendigen Therapiemaßnahmen.

Führen diese Maßnahmen nicht (mehr) zu befriedigenden Ergebnissen, sollten operative rekonstruktive oder gewebereduzierende Verfahren in Betracht gezogen werden. Beschrieben wurden als rekonstruktive Verfahren zuerst Lymphgefäßtransplantationen (Baumeister), dann vaskularisierte und nicht vaskularisierte Lymphknotentransplantationen (Becker) und mikrochirurgische lymphovenöse Anastomosen (LVA) (Tzou). Als reduzierendes Verfahren kommt die lymphologische Liposuktion in Tumeszenz-Lokalanästhesie (Cornely) zum Einsatz, ggf. in Kombination mit der LVA, mit der auch im Stadium 3 eine Normalisierung des Volumens erreicht werden kann.

Zu den verschiedenen Verfahren gibt es bisher keine vergleichenden Studien und nur wenige Langzeitergebnisse. Dies sollte sich dringend ändern, um präoperativ festlegen zu können, welche Methode oder Kombination von Methoden für die jeweiligen

Patienten die besten Aussichten auf einen langfristigen Therapieerfolg bietet.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Kataru RP, Park HJ, Baik JE et al. Regulation of Lymphatic Function in Obesity. *Front Physiol* 2020; 11: 459. doi:10.3389/fphys.2020.00459
- [2] Karkkainen MJ, Saaristo A, Jussila L et al. A model for gene therapy of human hereditary lymphedema. *Proc Natl Acad Sci US* 2001; 98: 12677–12682. doi:10.1073/pnas.221449198
- [3] Harvey NL. The link between lymphatic function and adipose biology. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1131: 82–88. doi:10.1196/annals.1413.007
- [4] Chakraborty S, Davis MJ, Muthuchamy M. Emerging trends in the pathophysiology of lymphatic contractile function. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 38: 55–66. Epub 2015 Jan 21. Review
- [5] Hoffner M, Peterson P, Mansson S et al. Lymphedema Leads to Fat Deposition in Muscle and Decreased Muscle/Water Volume After Liposuction: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Lymphat Res Biol* 2018; 16 (2): 174–181. Published online 2018 Apr 1. doi:10.1089/lrb.2017.0042
- [6] Ponds CM. PLEFA. *Adipose tissue and the immune system* 2005; 73 (1): 17–30
- [7] Brorson H. From lymph to fat: complete reduction of lymphoedema. *Phlebology* 2010; 25 (Suppl. 1): 52–63
- [8] Wang Y, Oliver G. Current views on the function of the lymphatic vasculature in health and disease. *Genes Dev* 2010; 24 (19): 2115–2126

- [9] Bertsch T. Adipositasassoziierte Lymphödeme – unterschätzt und unterbehandelt. *Phlebologie* 2018; 47: 75–83
- [10] Faerber G. Adipositas und Inflammation bei phlebologischen und lymphologischen Erkrankungen. *Phlebologie* 2018; 47: 55–65
- [11] Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Inflammatory Manifestations of Lymphoedema. Jackson C, ed. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (1): 171
- [12] Rutkowski JM, Davis KE, Scherer PE. Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. *FEBS J* 2009; 276 (20): 5738–5746
- [13] Cuzzone DA, Weitman ES, Albano N et al. IL-6 regulates adipose deposition and homeostasis in lymphedema. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306: H1426–H1434. doi:10.1152/ajpheart.01019.2013
- [14] Rutkowski JM, Markhus CE, Gyenge CC et al. Dermal collagen and lipid deposition correlate with tissue swelling and hydraulic conductivity in murine primary lymphedema. *Am J Pathol* 2010; 176: 1122–1129. doi:10.2353/ajpath.2010.090733
- [15] Zampell JC, Aschen S, Weitman ES et al. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: part I. Adipogenesis, fibrosis, and inflammation. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 825–834. doi:10.1097/PRS.0b013e3182450b7a
- [16] Harvey NL, Srinivasan RS, Dillard ME et al. Lymphatic vascular defects promoted by Prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity. *Nat Genet* 2005; 37: 1072–1081. doi:10.1038/ng1642
- [17] Blum KS, Proulx ST, Luciani P et al. Dynamics of lymphatic regeneration and flow patterns after lymph node dissection. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139: 81–86. doi:10.1007/s10549-013-2537-7
- [18] Escobedo N, Oliver G. The Lymphatic Vasculature: Its Role in Adipose Metabolism and Obesity. *Cell Metabolism* 2017; 26 (4): 598–609
- [19] Ogata F, Fujii K, Matsumoto S et al. Excess Lymphangiogenesis Cooperatively Induced by Macrophages and CD4+ T Cells Drives the Pathogenesis of Lymphedema. *Journal of Investigative Dermatology* 2016; 136: 706–714
- [20] Li CY, Kataru RP, Mehrara BJ. Histopathological features of lymphedema: A molecular review. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 2546
- [21] Brorson H. Complete Reduction of Lymphoedema of the Arm by Liposuction After Breast Cancer. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery* 1997; 31 (2): 137–143. doi:10.3109/02844319709085480
- [22] Avelar JM. Abdominoplasty without panniculus undermining and resection: analysis and 3-year follow-up of 97 consecutive cases. *Aesthet Surg J* 2002; 22 (1): 16–25. doi:10.1067/maj.2002.121961. PMID: 19331948
- [23] Brorson H, Svensson H, Norgren K et al. Liposuction reduces arm lymphoedema without significantly altering the already impaired lymph transport. *Lymphology* 1998; 31: 156–172
- [24] Brorson H, Svensson H. Skin blood flow of the lymphoedematous arm before and after liposuction. *Lymphology* 1997; 30: 165–172
- [25] Brorson H, Ohlin K, Olsson G et al. Quality of life after liposuction and conservative treatment of arm lymphoedema. *Lymphology* 2006; 39: 8–25
- [26] Brorson H, Svensson H. Liposuction combined with controlled compression therapy reduces arm lymphoedema more effectively than controlled compression therapy alone. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 1058–1067
- [27] Liposuction Gives Complete Reduction of Arm Lymphedema following Breast Cancer Treatment—A 5-year Prospective Study in 105 Patients without Recurrence Available from [accessed 03.02.2021]: https://www.researchgate.net/publication/327085751_Liposuction_Gives_Complete_Reduction_of_Arm_Lymphedema_following_Breast_Cancer_Treatment-A_5-year_Prospective_Study_in_105_Patients_without_Recurrence#fullTextFileContent
- [28] Cornely ME. Fatter through lipids or water: Lipohyperplasia dolorosa versus lymphedema. *American Journal of Cosmetic Surgery* 2014; 31 (3): 189–195
- [29] Shaw C, Mortimer P, Judd PA. A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. *Cancer* 2007; 110: 1868–1874
- [30] Ugur S, Arici C, Yaprak M et al. Risk factors of breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2013; 11 (2): 72–75
- [31] Ahmed RL, Schmitz KH, Prizment AE et al. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130 (3): 981–991
- [32] Brenner E. Plasma – interstitielle Flüssigkeit – Lymphe. *Lymphforsch* 2009; 13 (1): 35–37
- [33] Cornely ME. Lymphological liposculpture for secondary lymphedema after breast cancer and gynecological tumors. Longterm results after 15 years (in press).
- [34] Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goni A et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: Randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010; 340: b5396. doi:10.1136/bmj.b5396